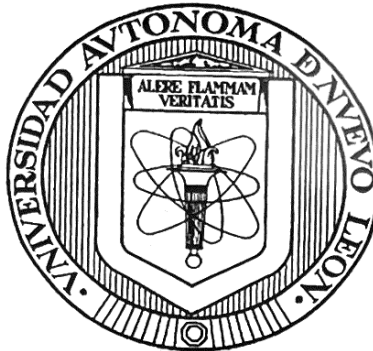


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Universitario

"Dr. José Eleuterio González"



"Perspectiva del paciente con LMC y pérdida de respuesta a imatinib en una población de recursos limitados".

Por:

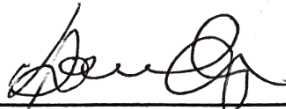
Dra. Karen Lorena Osorno Rodríguez

Como requisito para obtener el grado de HEMATÓLOGO

Diciembre de 2020

“Perspectiva del paciente con LMC y pérdida de respuesta a imatinib en una población de recursos limitados”

Aprobación de la tesis:



Dra. Olga Graciela Cantú Rodríguez
Director de la tesis



Dr. med. José Carlos Jaime Pérez
Coordinador de Enseñanza del Departamento de Hematología



Dr. David Gómez Almaguer
Jefe del Departamento de Hematología



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

AGRADECIMIENTOS

A mis papás: por su apoyo incondicional, por siempre creer en mí, por inculcarme a siempre dar lo mejor de mí e impulsarme a lograr todo lo que me proponga.

A mi hermano: por nunca dejarme caer, hacerme reír en los momentos difíciles, por acompañarme en mis noches de desvelo y ayudarme en todo momento.

A JP: gracias por ser mi partner in crime, por impulsarme a siempre llegar más lejos, por ayudarme en este proyecto, todo ese esfuerzo y horas invertidas rindieron fruto y espero poder seguir emprendiendo proyectos contigo.

A mis amigos: gracias por siempre estar presentes y haber sido parte esencial de toda esta locura.

A mis compañeros: por su amistad, el esfuerzo y nuestro siempre grato trabajo en equipo.

A la Dra.Olga: gracias por guiarme todos estos años, desde pasante a seguir mi sueño de ser hematóloga.

Gracias a todos porque sin ustedes, nada de esto hubiera sido posible.

Y sobre todo: GRACIAS A DIOS.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	6
Capítulo II	
2. ANTECEDENTES	8
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
4. JUSTIFICACIÓN	18
Capítulo III	
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
6. OBJETIVOS	20
7. HIPÓTESIS	21
8. MATERIAL Y MÉTODOS	21
Capítulo IV	
9. ASPECTOS ÉTICOS	26
10. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	27
11. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD	28
Capítulo V	
12. RESULTADOS	29

Capítulo VI	
13. DISCUSIÓN.	37
Capítulo VII	
14. CONCLUSIONES	39
Capítulo VIII	
15. BIBLIOGRAFÍA	40

CAPITULO I

Resumen

Antecedentes: La leucemia mieloide crónica malignidad hematológica causada por la traslocación entre los brazos largos del cromosoma 9 y 22 conocido como cromosoma Philadelphia. La sobrevida de los pacientes era en general, mala, con los primeros tratamientos descritos para esta enfermedad como busulfán, hidroxiurea e interferón alfa hasta la aparición del mesilato de imatinib. Al comenzarse a presentar resistencia o falla a tratamiento como imatinib, surgen otros medicamentos de segunda línea como dasatinib y nilotinib, sin embargo, son medicamentos que por costo, no hay un correcto acceso a la población de países de recursos limitados.

Objetivos: Evaluar el comportamiento y desenlace de los pacientes con pérdida de respuesta a imatinib que no tienen acceso a un inhibidor de tirosinasa (ITK) de segunda o tercera línea.

Material y Métodos: Se incluyeron 148 pacientes en el periodo comprendido entre Marzo de 2019 y Septiembre de 2020 con falla a imatinib documentada. Se separaron en dos grupos; los que tuvieron y los que no tuvieron acceso a un ITK de segunda generación y se compararon distintas variables como progresión a crisis blástica, defunciones, tiempo en hacer falla a imatinib, líneas alternativas de tratamiento, así como la comparación entre la sobrevida global y libre de progresión entre ambos grupos

Resultados: La media de edad de los pacientes evaluados fue de 48.5 años (desv 14.58) con una mediana de tiempo en hacer falla a imatinib de 18.5 meses (rango 3-135). El 40.5% (60) de los pacientes que presentaron falla fue

porque nunca lograron respuesta a tratamiento inicial seguido de intolerancia y/o toxicidad a imatinib con el 29.1% (43). 21.6% (32) de los pacientes nunca tuvieron acceso a un ITK de segunda generación. Al comparar ambos grupos de pacientes, no se encontraron diferencias a excepción de la incidencia de crisis blásticas, así como de tipos de falla los cuales se vieron reflejados en la supervivencia libre de progresión no así en la supervivencia global, siendo la misma para ambos grupos.

Conclusiones: Presentar falla al tratamiento de primera línea es una condición que afecta la sobrevida en los pacientes según lo descrito en la literatura; sin embargo el acceso temprano o tardío, o el no acceso a otro ITK, ante la falla al tratamiento inicial no afectó la sobrevida global del universo de pacientes estudiados por lo cual pareciera que el objetivo principal en cuanto al tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica de novo es lograr y mantener respuesta óptima desde la primera opción de tratamiento

CAPITULO II

Antecedentes

La leucemia mieloide crónica (LMC) se define como malignidad hematológica causada por la traslocación entre los brazos largos del cromosoma 9 y 22 conocido como cromosoma Philadelphia.^{1,2} La proteína híbrida producida por esta traslocación (BCR/ABL) tiene actividad de tirosincinasa que genera una proliferación mieloide y a transformación leucémica³ mediante la activación de múltiples vías de transducción de señales en las células transformadas con BCR-ABL que conducen a una mayor proliferación, reducción de la dependencia del factor de crecimiento y la apoptosis, y perturbación en la interacción con matriz extracelular con el estroma.² La media de edad al diagnóstico en países desarrollados va entre los 55 a 60 años con una incidencia de menos del 10% en pacientes menores a 20 años.

Dentro de la historia natural de la enfermedad se encuentra un curso bifásico y a veces hasta trifásico. La primera conocida como etapa crónica es en la cual se diagnostican hasta 80% de los pacientes,⁴ en ella se encuentra menos del 5% de blastos mieloides en sangre periférica o médula ósea, 15%-19% de basófilos en la biometría hemática, menos del 30% de células mieloides inmaduras en sangre periférica y ausencia de infiltrados mieloides a tejidos; la segunda, la fase acelerada definida por la Organización Mundial de la Salud como leucocitosis mayor a 10,000 sin respuesta a terapia, esplenomegalia persistente o en incremento sin respuesta a terapia, trombocitosis (más de 450,000 plaquetas) persistente a pesar de terapia adecuada o trombocitopenia (plaquetas menores

a 100,000) no relacionado a terapia, 20% o más de basófilos en la biometría hemática, 10%-19% de blastos en sangre periférica o en médula ósea y la tercera, la fase blástica o crisis blástica, la cual es una franca transformación a leucemia aguda con presencia de más del 20% de blastos mieloides en sangre periférica o en médula ósea así como infiltrados mieloides en tejidos.^{3, 5}

En un principio, el tratamiento quimioterapéutico iba enfocado más hacia la resolución de las alteraciones en la biometría, con el uso de agentes como la hidroxiurea y el busulfán⁶ con sobrevidas en respuesta completa equiparables a las de los pacientes tratados con radioterapia o sin tratamiento fijo¹. Sin embargo, desde su aparición en 1983, el interferón alfa dio una nueva perspectiva al tratamiento de estos pacientes ya que demostró su eficacia no solo en el tratamiento de la fase crónica de la leucemia mieloide crónica sino también en ciertas minorías en fase acelerada, en las cuales indujo remisión con respuesta citogenética perdurable y posiblemente una prolongación de la sobrevida global.⁶ Aún así, el principal problema en el tratamiento de estos pacientes significó la baja tasa de supervivencia debido a la progresión a crisis blástica, siendo el trasplante alogénico la única opción con potencial curativo hasta el momento.

Ante este panorama, el desarrollo de nuevos medicamentos para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica se enfocó en el rol que tiene la actividad de la P210 inducida por el BCR-ABL en la transformación celular.⁶ Los primeros descubrimientos en este ramo fueron publicados por Anafi et Al en 1992 al reportar una tirfostina, relacionada con la erbstatina, que demostró que podía

inhibir la actividad de tirosincinasa relacionada a BCR-ABL sugiriendo así la posibilidad de diseñar terapias específicas contra leucemias en humanos inducidas por BCR.⁷ En estudios posteriores se demostró que las tirfostinas AG568, AG957 y AG1112 fueron los agentes más específicos inhibiendo el crecimiento de la línea celular KL62 en la leucemia mieloide crónica a concentraciones micromolares asociándose con la inhibición de la actividad de tirosincinasa por BCR-ABL.⁸

Otra sustancia activa que demostró efectividad in vitro contra actividad de tirosincinasa fue la hermicina A, un antibiótico derivado del *Streptomyces hygroscopicus*. En un principio, se diseñó para inhibir la actividad de tirosincinasa sin embargo posteriormente se demostró que promovía la degradación de la proteína BCR-ABL^{9,10} pero el mayor problema en todos los compuestos que se habían estudiado hasta ese momento es que no tenían actividad in vivo.

A finales de la década de los 80, se inició el proyecto de identificación de sustancias con actividad inhibitoria de las cinasas in vivo, bajo el mando de N. Lydon y A. Matter. Comenzó con un derivado de 2-fenilaminopirimidina a la cual posteriormente se le fue añadiendo un grupo 3'-piridil en la posición 3' de la pirimidina, luego un grupo de benzidaminas en el anillo fenólico aumentando su actividad contra tirosincinasas.^{11, 12} El primer grupo de compuestos tenían poca biodisponibilidad vía oral y baja solubilidad en agua pero la adición de una cadena lateral altamente polar, N-metilpiperacilina dio lugar al que ahora conocemos como mesilato de imatinib o Glivec.

Los estudios de fase I con imatinib comenzaron en junio de 1998 y fueron diseñados para determinar la máxima dosis tolerada con beneficio clínico, como objetivo secundario siendo candidatos los pacientes con LMC en fase crónica con falla a tratamiento con interferón alfa. En esta etapa se observó que con dosis a partir de 140 mg se obtenía respuesta hematológica además de que a dosis de 300 mg o mayores se obtuvo respuesta citogenética en 31% de los pacientes de los cuales el 13% alcanzó respuesta citogenética mayor,¹³ respuesta que hasta ese entonces no se había obtenido con ninguna otra terapia.

Posteriormente, los estudios de fase II, se iniciaron en 1999 usando imatinib como monoterapia para todas las etapas de la LMC. Para los pacientes con leucemia mieloide crónica en crisis blástica y leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia positivo se confirmó lo ya descrito en la fase I (disminución en la cuenta de blastos en médula ósea a menos del 5% así como respuesta hematológica).^{14, 15} Pacientes en fase crónica con falla a interferón alfa presentaron respuesta molecular hasta en un 41% y remisión citogenética mayor hasta en un 60%, respuestas que fueron perdurables, con una sobrevida libre de progresión del 89.2% a 18 meses.¹⁶

Por último, en los estudios de fase III se comparó imatinib contra interferón alfa en combinación con citarabina en los que la sobrevida libre de progresión, la respuesta hematológica y citogenética de los pacientes bajo uso de imatinib fue

ampliamente superior¹⁷ por lo cual en 2001 se aprueba por la “Food and Drug Administration” (FDA) en Estados Unidos.

Cuando se aprobó el mesilato de imatinib como tratamiento de primera línea en leucemia mieloide crónica el potencial para prolongar la sobrevida de los pacientes era incierta. Considerando que la sobrevida en la era pre-imatinib era de 5 a 6 años, tan solo una mejora del 50% prolongaba la vida hasta por 3 años que era una perspectiva muy optimista para el panorama que se tenía de la leucemia mieloide crónica hasta ese entonces.¹⁸ Tan solo en Estados Unidos, el costo inicial de la terapia con imatinib llegó a alcanzar hasta los 30,000 dólares siendo mucho más alto para países de recursos limitados, y en países de América Latina como Argentina y México los precios anuales de este medicamento han variado entre los 29,000 a 52,000 dólares implicando así la primera barrera de tratamiento para estos pacientes.

Otros impedimentos han sido el apego a tratamiento y el acceso que se tiene a estos en países de recursos limitados. En un estudio realizado en 2010 por Jorge Cortés et Al, en América Latina, 85% de los países tenían acceso a imatinib como tratamiento de primera línea mientras que un 8% sólo tenían acceso en caso de falla primaria a tratamiento con interferón alfa. En general, el 66% de los participantes respondió que la mayoría de sus pacientes con LMC recibieron cobertura gubernamental para la terapia con imatinib. Seguros privados, organizaciones o asociaciones de beneficencia, así como auto pago representaron el 18% restante, el 10% y el 5% de la cobertura de imatinib,

respectivamente.¹⁹ El uso de un medicamento costoso que trata efectivamente la enfermedad, pero no la cura ha aumentado la prevalencia de esta enfermedad implicando una gran carga económica para los sistemas de salud a nivel mundial. En un intento de cerrar esta brecha entre el tratamiento de primera línea y su pobre accesibilidad para países de recursos limitados, que según la Organización de las Naciones Unidas es casi el 80% de la población mundial,²⁰ se inició la iniciativa del GIPAP (Glivec International Patient Assistance Program) a partir de 2002 el cual resolvió parcialmente este problema,²¹ posteriormente se descubrió que a pesar de tener buen acceso a terapia con imatinib, muchos pacientes no logran adecuada respuesta molecular por otras causas como bajo nivel educativo así como factores socioculturales que implican mal apego a tratamiento independientemente del factor económico.^{22, 23, 24}

Con el paso del tiempo surgieron complicaciones como aparición de resistencia o intolerancia a imatinib. Hasta un tercio de todos los nuevos casos diagnosticados con LMC presentarán invariablemente falla para alcanzar respuesta óptima al tratamiento.²⁵ El mecanismo más común de resistencia a imatinib es un aumento significativo del ARN mensajero y de la proteína BCR-ABL, algunas veces asociado con la amplificación de genes, aunque también se ha asociado a mutaciones en el dominio de la quinasa ABL que interfiere con la unión a imatinib.² Dentro de la literatura se ha descrito que escalar la dosis de imatinib puede superar la resistencia hematológica o citogenética en algunos pacientes, aunque estas respuestas pueden que no se mantengan por largo tiempo.^{26, 27}

Ante esta problemática comenzaron a surgir nuevos inhibidores de tirosincinasa como dasatinib y nilotinib. Dasatinib es un inhibidor de la quinasa ABL con biodisponibilidad vía oral que difiere del imatinib en que puede unirse tanto a la conformación activa como inactiva del dominio quinasa del ABL además de que también inhibe un espectro distinto de quinasas que se superponen con la matriz de quinasas que inhibe imatinib, siendo hasta 325 veces más potente que este.²⁸ Dado que tiene requisitos de unión a quinasa menos estrictos que el imatinib, el dasatinib tiene actividad contra muchas mutaciones del dominio de quinasa resistente a imatinib de BCR-ABL.²⁹ Nilotinib es un inhibidor selectivo de BCR / ABL1 con un sitio de unión adicional a ABL1 y una potencia de 30 veces comparado con imatinib.

En los primeros estudios de fase I con dasatinib en pacientes con resistencia o falla a tratamiento a imatinib en fase crónica, este logró respuesta hematológica completa hasta en un 92% y respuesta citogenética mayor en un 45%³⁰ mientras que nilotinib ha sido comparado a imatinib como tratamiento de primera línea en dos dosis diferentes (300 mg y 400 mg dos veces diario) en la fase III del estudio ENESTnd. Se observó éxito en todos los grupos, con una menor tasa de interrupción debido a efectos adversos en el brazo de 300 mg.³¹ En un seguimiento de cinco años, se logró respuesta molecular mayor en el 77% de los pacientes tratados con nilotinib en comparación con el 60% en el brazo de imatinib, y lo que es más importante, se obtuvo una tendencia de aumento de la

supervivencia en favor del grupo de 400 mg, aunque discreto (96.2% vs. 91.7% a los 5 años, HR 0.4395).³²

En América Latina, al 2010, 79% de la población evaluada tenían aprobado dasatinib como tratamiento de segunda línea y 45% nilotinib. En casos de refractariedad o falla a tratamiento con imatinib, en la mayoría de los casos aumentan la dosis de imatinib antes de considerar otras opciones terapéuticas, sobre todo en pacientes de edad avanzada, llevando a los pacientes ya sea a terapia con ITK de segunda generación o a trasplante alogénico en caso de no obtener respuesta.³³

Planteamiento del problema

Magnitud: El imatinib y otros inhibidores de la tirosinasa de segunda generación para el tratamiento de la LMC han mejorado considerablemente los resultados de los pacientes y han servido como ejemplos importantes del beneficio clínico de las terapias dirigidas. Se han desarrollado recomendaciones para el manejo óptimo de pacientes con LMC sin embargo la medida en que estas recomendaciones se siguen en la práctica clínica de países de recursos limitados no se conoce. Elementos tales como limitaciones económicas, diferencias educativas, y la disponibilidad de medicamentos y pruebas de laboratorio pueden afectar la medida en que se siguen estas recomendaciones.

México es un país en desarrollo con una población de 117 000 000 habitantes, de los cuales 37 millones tienen una educación primaria básica o menos.

También es importante señalar que el 35.6% de la población no tiene seguro de salud.²²

Tras la entrada de imatinib genérico, se produjo una caída continua en el precio del original; por ejemplo, el precio actual de Glivec® ha disminuido de \$ 30,000 USD a \$ 6,000 USD por año en instituciones públicas con apoyo gubernamental, mientras que el imatinib genérico tiene un precio de \$ 4,000 USD por año.³⁴

El tratamiento de esta enfermedad es cubierto por instituciones de salud gubernamentales como lo es el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) o el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) y a partir de 2010, también tienen cobertura para tratamiento de segunda y tercera línea, no así pacientes de otras instituciones de salud o sin algún tipo de seguro de salud por lo cual para esta población implica altos costos en salud y muchas veces, imposibilidad de acceder a estas terapias por su alto precio lo cual implica retos terapéuticos para los hematólogos.

Trascendencia: Hay muchos factores asociados a pérdida de respuesta molecular, siendo el primero de ellos la falta de adherencia a tratamiento.

En México, con enfermedades como la tuberculosis, la diabetes mellitus y la hipertensión, el incumplimiento de los regímenes de tratamiento es un problema de salud pública. La falta de adherencia al tratamiento conlleva costos más altos y mayores tasas de hospitalización además de cambios en el curso clínico de los pacientes. En un estudio en población mexicana bajo tratamiento con imatinib dirigido por la Universidad Autónoma de Nuevo León en 2013 ²² se encontró que hay una media de adherencia a tratamiento del 85.9% a 3 años y se observaron

menores tasas de adherencia a tratamiento relacionados a un uso más prolongado del medicamento, siendo un reflejo del rol de uso crónico de medicamentos para padecimientos crónico-degenerativos en esta población.

Otro factor involucrado es la menor tasa de respuesta citogenética y molecular a imatinib que existe en la población mexicana. La tasa de respuesta citogenética y molecular mayor a nivel mundial se ubica en alrededor de 50% siendo ligeramente menor en la población mexicana (13.5%) aunque presentando una tasa de respuesta citogenética parcial de hasta 75.7%.³⁵

Desde la aparición de los TKI de segunda generación, la discusión sobre el enfoque inicial apropiado para pacientes con pérdida de respuesta o falla a imatinib en contextos de recursos limitados ha sido controversial. Varios expertos favorecen el uso de medicamentos de segunda generación en la primera línea de ajuste; la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y las directrices del ELN sugieren que los pacientes de riesgo intermedio y alto pueden beneficiarse de este enfoque, aunque faltan datos concisos a largo plazo que favorezcan esta estrategia, y es comprensible por la mayor profundidad de las respuestas y su asociación a supervivencia, sin embargo no existen guías o estudios descritos sobre la terapéutica a seguir o el curso clínico de los pacientes con terapias alternativas a los ITK de segunda generación en el contexto de falla molecular a imatinib en países de recursos limitados.

Vulnerabilidad: Existen pocos estudios realizados en la población de recursos limitados, especialmente en América Latina, todo lo descrito ha sido en relación

a tratamiento en general de la leucemia mieloide aguda en un contexto de recursos limitados sin describir qué sucede con pacientes que no tiene acceso a terapia de segunda línea al presentar fallo o pérdida de respuesta molecular.

Justificación

Con la introducción del programa GIPAP se cubre parcialmente el problema de acceso a terapia con inhibidores de tirosincinasa en países de recursos limitados. En México, el programa de GIPAP se mantuvo desde 2002 hasta 2016, con lo cual, durante un largo periodo de tiempo, los pacientes tuvieron acceso más fácil a tratamiento de primera línea, sin embargo, posteriormente fueron surgiendo otras complicaciones.

Dentro de las guías de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) así como la ESMO (European Society for Medical Oncology) se marca que si un paciente tiene intolerancia a imatinib o pierde respuesta molecular se debe pasar a tratamiento con un inhibidor de tirosincinasa de segunda generación como lo es dasatinib o incluso otras opciones como nilotinib o ponatinib sin embargo son terapias a las cuales la población de países con recursos limitados rara vez tienen acceso, complicando las medidas terapéuticas que tiene el médico hematólogo para el tratamiento de estos pacientes.

Existe escasa información respecto a la evolución clínica, hematológica y molecular de los pacientes con falla al tratamiento con imatinib con pobre acceso

a otros inhibidores de tirosincinasa y este estudio pretende demostrar el panorama al que se enfrenta el paciente en este contexto.

CAPITULO III

Pregunta de investigación

¿Cuál es el desenlace clínico de los pacientes que pierden respuesta molecular a imatinib y no logran conseguir acceso oportuno o nunca acceden a un inhibidor de tirosin cinasa de segunda o tercera línea?

Objetivos

Objetivo General

1. Evaluar el comportamiento y desenlace de los pacientes con pérdida de respuesta a imatinib que no tienen acceso oportuno o que no tienen acceso a un ITK de segunda o tercera línea.

Objetivos Específicos

- 1.1 Describir cuántos pacientes se trasladan a instituciones de salud pública y logran acceso oportuno a ITK de segunda línea
- 1.2 Describir cuántos pacientes ingresan en ensayos clínicos.
- 1.3 Describir la tasa de pacientes elegibles a trasplante alogénico por no tener acceso a otra terapia curativa
- 1.4 Describir el tratamiento de pacientes que no son candidatos a trasplante
- 1.5 Documentar el número de pacientes que evolucionan a una fase acelerada o blástica después de presentar falla al tratamiento con imatinib
- 1.6 Determinar la supervivencia global y libre de progresión de los pacientes incluidos

Hipótesis

Hipótesis nula (H0)

Los pacientes que no cuentan con acceso a ITK de segunda generación luego de desarrollar falla a imatinib presentan la misma evolución y sobrevida que los pacientes que si tienen acceso.

Hipótesis alterna (H1).

Los pacientes que no cuentan con acceso a ITK de segunda generación luego de desarrollar falla a imatinib presentan un peor evolución y sobrevida menor que los que si tienen acceso.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio ambispectivo, observacional, longitudinal.

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica que presentan pérdida de respuesta molecular a imatinib en el periodo comprendido entre enero del 2001 y diciembre del 2019.

Lugar o sitio de estudio:

Consulta externa y hospitalización del servicio de Hematología en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

Criterios de inclusión

1. Diagnóstico de leucemia mieloide crónica en fase crónica o acelerada.
2. Pérdida de respuesta molecular a imatinib documentada (Según la definición de European leukemia Net 2013).
3. Pacientes con edad igual o mayor a 16 años

Criterios de exclusión

1. Diagnóstico establecido antes del 2001
2. Tratamiento con un inhibidor de tirosin-cinasa de segunda generación antes de iniciar imatinib
3. Crisis blástica al momento del diagnóstico
4. Pacientes quienes hayan sido trasplantados antes de iniciar tratamiento con imatinib.

Criterios de eliminación

1. Que no se dispongan de datos clínicos en expediente o de laboratorio que se requiere para realizar el estudio.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERATIVA	CATEGORIA	ESCALA DE MEDICION	FUENTE DE OBTENCION	ESTADISTICA
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el tiempo actual, expresado en años.	Años de vida que tiene el paciente al momento del diagnóstico. Valor numérico.	Continua	Media	Expediente clínico	t Student
GÉNERO	Conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas, fisiológicas de los seres humanos que los definen como hombre o mujer.	Sexo como este consignado en documento de identificaciones IFE, cartilla de salud y expediente clínico ya sea masculino (M) o femenino (F).	Dicotómica	Nominal	Expediente clínico	χ^2
TIEMPO DE RESPUESTA INICIAL	Número de días transcurridos desde que se estableció tratamiento con	Número de días bajo tratamiento con imatinib con buena respuesta según lo	Continua	Media	Expediente clínico	t Student

	imatinib hasta que se documenta pérdida de respuesta al mismo	consignado en expediente clínico				
TIEMPO EN RECIBIR TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA	Número de meses desde que se documentó pérdida de respuesta a imatinib hasta que comenzó con tratamiento de segunda línea.	Tiempo que transcurre entre pérdida de respuesta a imatinib e inicio de tratamiento con dasatinib o nilotinib, inicio de protocolo de trasplante o entrada a ensayo clínico.	Continua	Media	Expediente clínico	t Student
TRATAMIENTO ESTABLECIDO DE SEGUNDA LÍNEA	Línea de tratamiento establecida al documentar pérdida de respuesta a imatinib.	Terapéutica empleada al documentar pérdida de respuesta molecular ya sea dasatinib, nilotinib, trasplante alogénico, entrada a ensayo clínico u otros.	Politómica	Nominal	Expediente clínico	X ²
TIEMPO EN RECIBIR ITK DE SEGUNDA LÍNEA	Número de meses desde que se documentó pérdida de respuesta a imatinib hasta que comenzó con tratamiento con inhibidores de tirosin-cinasa de segunda generación	Tiempo que transcurre entre pérdida de respuesta a imatinib e inicio de tratamiento con dasatinib o nilotinib.	Continua	Media	Expediente clínico	t Student
FALLA A TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA	Elegibilidad del paciente a tratamiento de tercera línea.	Documentar si el paciente presentó falla a terapéutica de segunda línea	Dicotómica	Nominal	Expediente clínico	X ²
TRATAMIENTO ESTABLECIDO DE TERCERA LÍNEA	Línea de tratamiento establecida al documentar pérdida de respuesta a tratamiento de segunda línea.	Terapéutica empleada al documentar pérdida de respuesta molecular ya sea dasatinib, nilotinib, trasplante alogénico, entrada a ensayo clínico u otros	Politómica	Nominal	Expediente clínico	X ²
INHIBIDOR DE TIROSIN-CINASA DE SEGUNDA GENERACIÓN UTILIZADO DE SEGUNDA LÍNEA	Inhibidor de tirosin-cinasa de segunda generación que se utilizó al documentar falla a tratamiento de primera línea	Terapéutica empleada al documentar pérdida de respuesta molecular ya sea dasatinib o nilotinib	Dicotómica	Nominal	Expediente clínico	X ²
PORCENTAJE DE LA PCR PARA BCR/ABL INICIAL	Prueba de reacción en cadena de la polimerasa que mide cuantitativamente transcritos de fusión del gen BCR-ABL	Porcentaje presente de PCR BCR/ABL en el momento que se detecta pérdida de respuesta molecular a imatinib.	Continua	Media	Expediente clínico	t Student
RESPUESTA HEMATOLÓGICA	Cuenta de leucocitos menor a 10,000, basófilos menores al 5%, ausencia de promielocitos, mielocitos o mieloblastos en diferencial, cuenta de plaquetas menor a 450,000, ausencia de esplenomegalia.	Documentar si el paciente posterior al uso de imatinib llegó a cumplir criterios de respuesta hematológica	Dicotómica	Nominal	Expediente clínico	X ²
RESPUESTA CITOGENÉTICA	Documentación de menos del 35% de metafases positivas para traslocación 9;22 de sangre de médula ósea por cariotipo	Documentar si el paciente posterior al uso de imatinib llegó a cumplir criterios de respuesta citogenética	Dicotómica	Nominal	Expediente clínico	X ²
RESPUESTA MOLECULAR	Reducción de al menos 3 logaritmos en la carga de mRNA de BCR/ABL1 por RQ-PCR o (IS) = 0.1%	Documentar si el paciente posterior al uso de imatinib llegó a cumplir criterios de respuesta molecular	Dicotómica	Nominal	Expediente clínico	X ²
CANDIDATO A TRASPLANTE ALOGÉNICO	Elegibilidad del paciente para someterse a trasplante alogénico	Determinar si el paciente que se considera para trasplante alogénico como alternativa terapéutica es candidato	Dicotómica	Nominal	Expediente clínico	X ²
TIEMPO DE RESPUESTA A TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA	Número de meses transcurridos desde que se estableció tratamiento con dasatinib o nilotinib hasta	Número de meses bajo tratamiento con dasatinib o nilotinib con buena respuesta según lo consignado en expediente clínico	Continua	Media	Expediente clínico	t Student

	que se documenta pérdida de respuesta al mismo.					
CRISIS BLÁSTICA	Presencia del 20% o más de blastos en médula ósea y más de 30% en sangre periférica y/o infiltrado mieloide a tejidos.	Documentar si el paciente a lo largo de toda su evolución clínica llegó a presentar una crisis blástica	Dicotómica	Nominal	Expediente clínico	χ^2
DEFUNCIÓN	Muerte de una persona	Documentar si el paciente llegó a fallecer durante el transcurso del estudio	Dicotómica	Nominal	Expediente clínico	χ^2
CAUSAS DE DEFUNCIÓN	Motivo por el cual una persona fallece	Causa de defunción según lo consignado en el expediente clínico del paciente	Politómica	Nominal	Expediente clínico	χ^2
STATUS ACTUAL DEL PACIENTE	Status de la enfermedad del paciente al final del estudio	Definir si los pacientes vivos se encuentran en falla a tratamiento, respuesta molecular, warning o si perdió seguimiento	Politómica	Nominal	Expediente clínico	χ^2

Tamaño de la muestra:

Se incluye a todos los pacientes que cumplan criterios de inclusión.

Técnica de muestreo:

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

Análisis estadísticos:

Se valoró de manera inicial todos los expedientes de pacientes que contaron con diagnóstico de leucemia mieloide crónica del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", si en alguno se documentaba pérdida de respuesta a imatinib se colectaron los datos del paciente, así como su evolución clínica y terapéutica empleada. Los grupos de pacientes se dividieron en dos, siendo el primero todos aquellos pacientes que lograron acceso a tratamiento con dasatinib o nilotinib mientras que el segundo grupo fueron aquellos que no lograron acceso a tratamiento con inhibidores de tirosin cinasa de segunda o tercera generación. En ambos grupos se determinó si hay o no respuesta hematológica al momento de pérdida de respuesta molecular, si presentaron evolución de la enfermedad

hacia fase acelerada o crisis blástica, si la pérdida de respuesta fue debida a mal apego del paciente, si consiguió en algún momento respuesta molecular y la perdió o si nunca alcanzó respuesta molecular con el uso de imatinib. Para el grupo que logró acceso a tratamiento de segunda línea se valoró si lograron respuesta molecular con inhibidores de tirosinasa de segunda o tercera generación y de ser así cuánto tiempo lograron respuesta o si se tuvo que incurrir a trasplante alogénico por falla a terapéutica mientras que en el grupo que no logró acceso a terapia de segunda línea se estudió si ingresó a algún protocolo de estudio, si se sometió a protocolo de trasplante y qué evolución llevaron los pacientes que no hayan sido candidatos a trasplante. Se compararon las variables entre ambos grupos para determinar si eran o no comparables y tasa de supervivencia en cada grupo.

Se recabaron los datos de los pacientes de ambas poblaciones en una base de datos en Excel para su posterior análisis mediante el programa estadístico SPSS versión 21 para Mac. Toda la estadística general y epidemiológica fue reportada en medias, aplicándose la t de student (distribución normal) y prueba de Wilcoxon/Mann Whitney para variables continuas. Determinando tasa de supervivencia global y libre de progresión mediante análisis de Kaplan-Meier.

CAPITULO IV

Aspectos éticos

Por tratarse de un estudio clínico en seres humanos dicho protocolo se sometió a la autorización por el Comité de Ética e Investigación de la Institución, tal como lo establecen los estándares éticos y científicos para llevar a cabo investigación biomédica en humanos que han sido desarrollados y establecidos de acuerdo a guías internacionales, incluyendo la Declaración de Helsinki, las Guías Éticas Internacionales para Investigación Biomédicas que Involucra a seres Humanos, del CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) y de la Organización Mundial de la Salud, así como de las Guías para Buena Práctica Clínica del ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use).

No existía probabilidad de que algún paciente presentara una complicación ya que los datos se obtuvieron del expediente clínico. No se solicitaron exámenes de laboratorio ni se realizaron encuestas, todos los datos clínicos y de laboratorio se obtuvieron del expediente clínico físico/electrónico. Es por ello que se solicitó la exención de la firma del documento de carta de consentimiento informado y se realizó solamente el procedimiento para un consentimiento verbal y obtener del expediente los datos necesarios para la investigación.

Confidencialidad de resultados. Se realizó conforme los lineamientos de autoridades hospitalarias locales y en base a estructuras legales que no se

antepongan al Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud. Así mismo este estudio se ajusta a la ley orgánica de la función estadística pública en la cual se garantiza a las personas que proporcionan información, que ésta se hará de forma agregada impidiendo que se reconozca la identidad de las personas.

Descripción general del estudio

- 1.- Previa autorización del Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" Monterrey, Nuevo León, México, se comprobó que el/la paciente cumpliera con los criterios de inclusión descritos para el protocolo.
- 2.- Se realizó la recolección de los datos clínicos.
- 3.- Se recabaron exámenes de laboratorio correspondientes y dependiendo el resultado se integró al paciente en el grupo correspondiente, ya sea a los pacientes que no logran acceso a un inhibidor de tirosinasa de segunda o tercera línea y los que sí lo logran.
- 5.- Se realizó el análisis de los datos obtenidos. En el análisis inferencial bivariado, se determinó los coeficientes de variación; Se realizó análisis inferencial para variables cuantitativas utilizando la prueba de t de student y X^2 para variables cualitativas. Se consideró como significativo un valor $p < 0.05$. Posterior se realizó un análisis multivariado de las variables con significancia

estadística y sobrevida global mediante curva de Kaplan-Meier. Todo con la finalidad de responder la asociación del objetivo principal.

El investigador responsable estuvo obligado a presentar ante el Comité de Ética e Investigación los Informes de Seguimiento Técnico anuales (en el mes de aprobación), y que una vez que el estudio concluyó, se presentó el Informe de Seguimiento Técnico final, así como los informes extraordinarios que se le requirieron sobre el avance del protocolo hasta la terminación o cancelación del mismo.

Aspectos de bioseguridad

No aplican ya que todos los datos se obtuvieron del expediente clínico. No se tomaron exámenes de laboratorio sanguíneos ni de otra índole.

CAPITULO V

Resultados

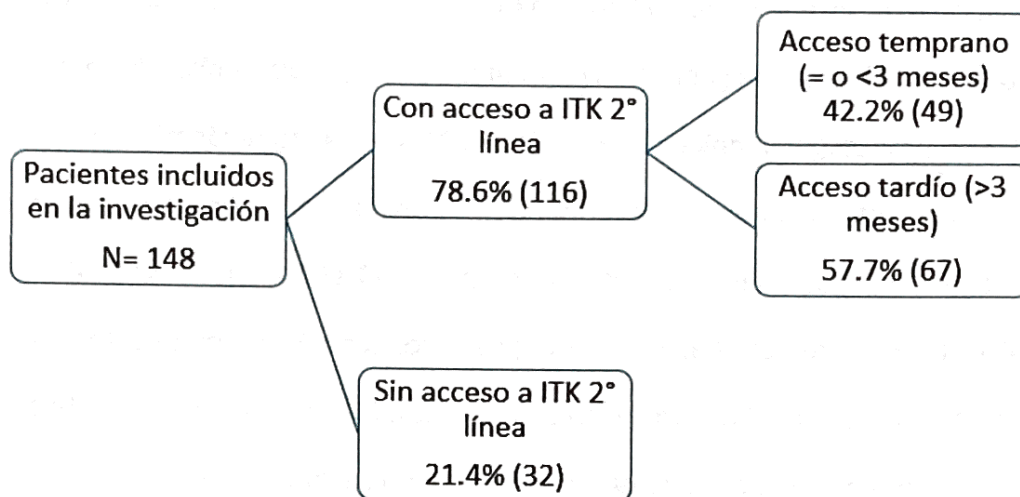
Se evaluaron un total de 420 expedientes de pacientes con leucemia mieloide crónica diagnosticada entre enero de 2001 y diciembre de 2019 de los cuales 170 pacientes presentaron falla a imatinib documentada y de éstos, solo se pudieron incluir 148 pacientes al análisis final.

La media de edad de los pacientes evaluados fue de 48.5 años (desv 14.58) con una mediana de tiempo en hacer falla a imatinib de 18.5 meses (rango 3-135).

El 40.5% (60) de los pacientes que presentaron falla fue porque nunca lograron respuesta a tratamiento inicial seguido de intolerancia y/o toxicidad a imatinib con el 29.1% (43). Dentro de otras causas encontradas de falla a imatinib fue pérdida de respuesta con el 27.7% (41) y mal apego a tratamiento en el 2.7% (41).

Las toxicidades encontradas a imatinib fueron en su mayoría hematológicas (trombocitopenia, neutropenia) hasta en el 46.5% de los pacientes con algún tipo de toxicidad seguido de toxicidad gastrointestinal (transaminasemia) en el 32.2%. La presentación más frecuente de falla a imatinib fue la hematológica en el 52% (77) seguida de la molecular en el 36.5% (54) y citogenética en el 11.5% (17) restante.

Tabla 1. Distribución de los grupos de estudio



Grupo de acceso a ITK de segunda línea:

El 78.6% (116) de los pacientes involucrados en el estudio tuvieron en acceso a inhibidor de tirosincinasa de segunda generación siendo importante recalcar que sólo el 42.2% (49) tuvieron acceso temprano (un periodo igual o menor a 3 meses) después de haber presentado falla a imatinib, siendo el restante 57.7% (67) los pacientes que tuvieron acceso en un lapso mayor a 3 meses llegando a ser hasta de 156 meses (mediana de 6.1 meses).

Tabla 2:

ACCESO TEMPRANO 42.2% (49)		ACCESO TARDÍO 57.7% (67)	
Lograron respuesta	71.4% (35)	Lograron respuesta	62.7% (42)
Pasaron a ITK 3ª línea	28.6% (14)	Pasaron a ITK 3ª línea	37.3% (25)
Trasplante	10.2% (5)	Trasplante	7.5% (5)
Otros	8.2% (4)	Otros	4.5% (3)
Progresión	4.08% (2)	Progresión	4.48% (3)

De estos pacientes, el 18.9% (23) llevaron otras líneas de tratamiento antes del uso de dasatinib y/o nilotinib siendo el más frecuente el uso de hydrea o interferón alfa como agente puente en el 9.5% (11) seguido de aumento de dosis de imatinib en el 8.6% (10) y el 4.3% (5) quienes ingresaron a protocolos de investigación. 2 pacientes (1.7%) fueron trasplantados antes de poder obtener acceso a un ITK de segunda generación. La mayoría de estos pacientes usaron nilotinib como segunda línea de tratamiento (60.3%). Ya sobre tratamiento de segunda línea el 33.6% (39) hicieron falla por lo que tuvieron que pasar a una tercera línea de tratamiento que en 28 pacientes consistió en cambio de ITK a uno de tercera línea (cambio a dasatinib/nilotinib según el caso), mientras que 10 pacientes cursaron con un trasplante alogénico de médula ósea y 7 pacientes utilizaron agentes como hydrea, interferón alfa y citarabina subcutánea como terapia coadyuvante al ITK que estaban utilizando.

El 11.2% (13) de los pacientes que tuvieron acceso a un ITK de segunda línea hicieron crisis blástica y el 9.5% (11) fallecieron siendo la causa más frecuente la progresión de la enfermedad no relacionada a crisis blástica (5 pacientes) seguido de crisis blástica y complicaciones asociadas a ésta (2), complicaciones post-trasplante (2) y 2 muertes no relacionadas a la enfermedad.

Al evaluar el estatus hematológico de este grupo de pacientes, el 61.2% (70) se encuentran en respuesta molecular completa, 18.1% (21) continúan en falla molecular, 8.6% (10) están en respuesta subóptima (warning) y 2.6% (3) se

desconoce debido que no se han podido realizar una evaluación reciente o perdieron seguimiento.

Grupo sin acceso a ITK de segunda línea:

21.6% (32) de los pacientes nunca tuvieron acceso a un ITK de segunda generación. La mayoría de ellos (46.9%) se les escaló la dosis de imatinib en un intento de mejorar la respuesta molecular; 21.9% (7) utilizaron otro agente como hydreá y/o interferón alfa como agente coadyuvante a imatinib, 15.6% (5) ingresaron a protocolos de investigación y el 9.4% (4) se trasplantaron. De todos los pacientes que no tuvieron acceso a un ITK sólo 6 pacientes respondieron a la terapia implementada de segunda línea.

Tabla 3.

TERAPÉUTICA DE 2ª LÍNEA		TERAPÉUTICA DE 3ª LÍNEA → 75% (24)	
Escalar dosis imatinib	21.9% (7)	Continuaron mismo tratamiento	43.8% (14)
Trasplante	12.5% (4)	Trasplante salvamento	6.3% (2)
Ensayos clínicos	28.1% (9)	Ensayo clínico	12.5% (4)
Agregan otros agentes	34.4% (11)	Agregan otros agentes	12.5% (4)
Lograron respuesta → 25% (8)		Progresión → 21.9% (7)	

En este grupo, el 31.3% (10) pacientes hicieron crisis blástica y el 21.9% (7) fallecieron; 6 de ellos por crisis blásticas y complicaciones derivadas de ésta y 1 por complicaciones post-trasplante. La mayoría de este grupo de pacientes continúa en falla molecular, representando el 28.1% (9) mientras que el 12.4%

están en respuesta molecular y en respuesta subóptima (warning) respectivamente.

Al comparar ambos grupos de pacientes, no se encontraron diferencias a excepción de la incidencia de crisis blásticas, así como de tipos de falla los cuales se vieron reflejados en la supervivencia libre de progresión no así en la supervivencia global

Tabla 4

Características (n=148)	Acceso (n=116)	No Acceso (n=32)	p*
Edad	48.5	48.3	0.085
Género			0.552
- Masculino	61	20	
- Femenino	54	12	
Tipo de falla			0.002
- Hematológica	66	11	
- Citogenética	8	9	
- Molecular	42	12	
Meses en hacer falla	30.68	27.22	0.57
Crisis blástica	13	10	0.006
Defunciones	11	7	0.058
Trasplante	13	6	0.259

La supervivencia global (SG) a 10 años en ambos grupos fue de 88.2% en los pacientes con acceso a ITK de segunda línea versus 67.6% en el grupo sin acceso sin significancia estadística ($p=0.017$) (tabla 5) sin encontrarse diferencias al comparar por subgrupos entre acceso temprano, tardío y no acceso (tabla 6).

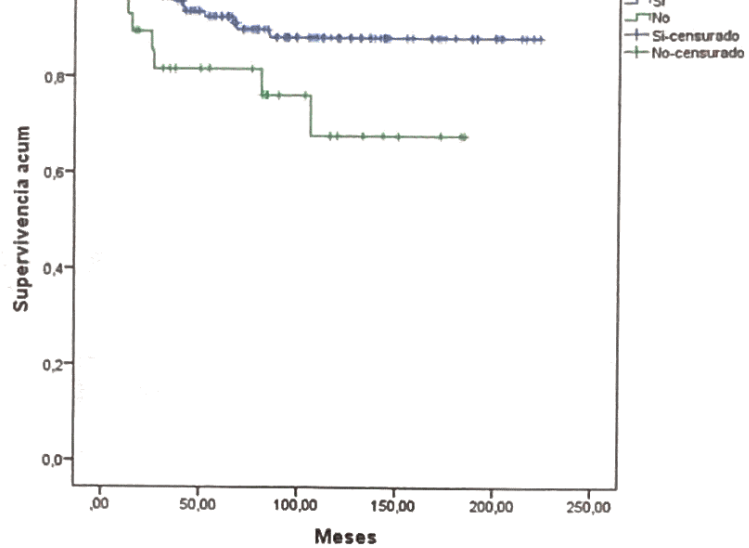
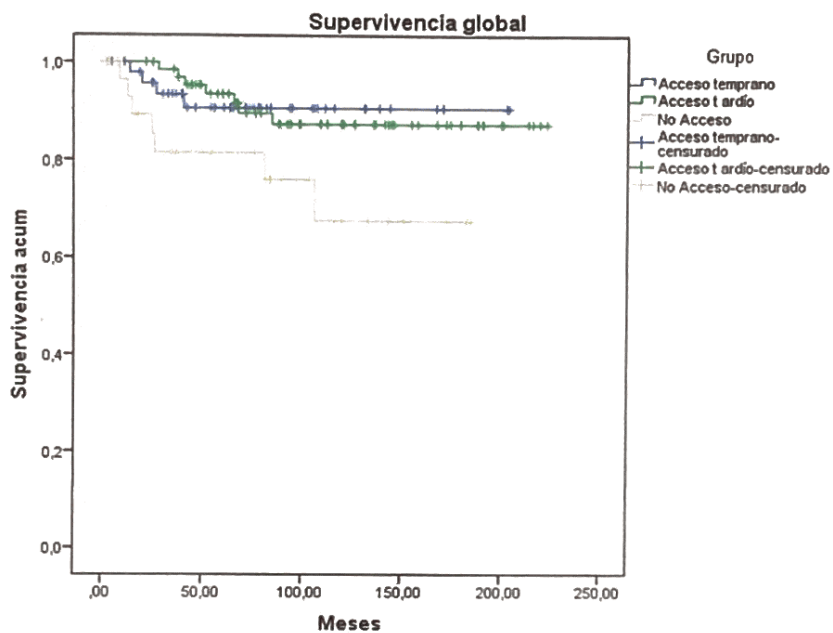


Tabla 6



En cuanto a la supervivencia libre de progresión (SLP) a 10 años hubo una clara diferencia a favor del grupo que tuvo acceso a ITK de segunda generación con una SLP de 86.4% versus 60.9% ($p=0.001$) (tabla 7) , sobrevida que no se modificó al hacer el subanálisis dependiendo del tiempo de acceso a ITK (tabla 8).

Tabla 7

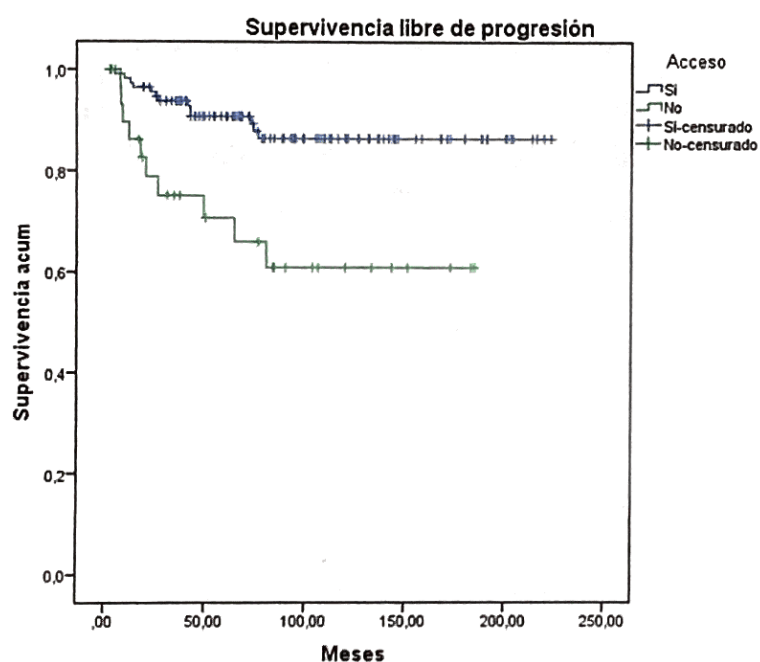
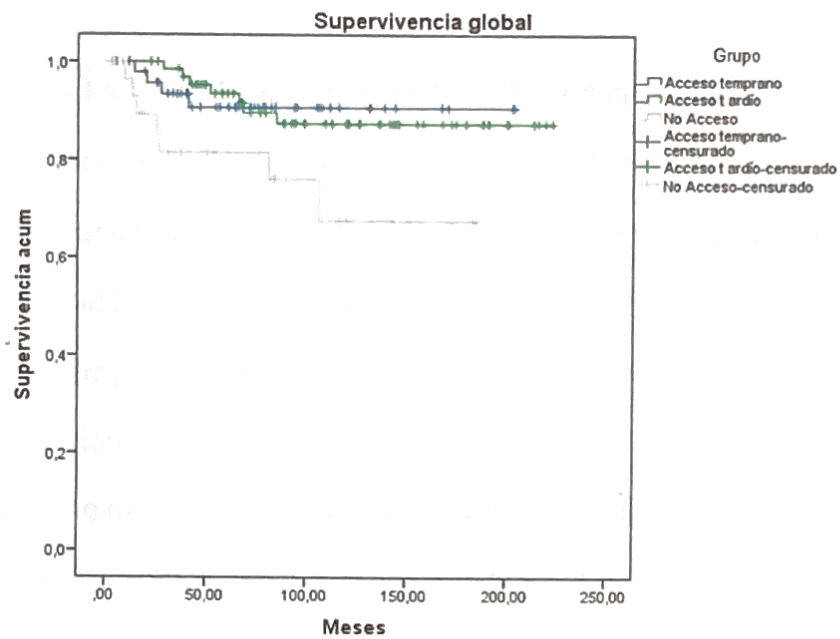


Tabla 8



CAPITULO VI

Discusión

Desde el advenimiento del imatinib en 2001 como tratamiento de primera línea para leucemia mieloide crónica es indudable la mejoría de la sobrevida global de los pacientes, así como la sobrevida libre de progresión. Conforme se empiezan a ver los efectos a largo plazo de este medicamento, empiezan a crecer las preocupaciones acerca de la resistencia a imatinib, así como sus implicaciones en la evolución clínica de los pacientes. Si bien es cierto que conforme pasó el tiempo se fueron desarrollando nuevas terapias como dasatinib y nilotinib para esta población en específico, es un hecho que fueron terapias que tardaron en ser accesibles para población de recursos limitados como lo es América Latina, poniendo a prueba la capacidad de los hematólogos para poder sobrellevar el tratamiento de estos pacientes y prueba de esto, es el enorme retardo en el acceso a IKT de segunda generación en nuestra población de estudio así como las múltiples terapias coadyuvantes utilizadas.

A pesar de que la tasa de falla a imatinib en primera línea en nuestro estudio fue de 35% (muy similar a la descrita en el estudio IRIS con 30%) se encontró una discrepancia en cuanto a resistencia primaria a tratamiento (ya sea hematológica y/o citogenética) encontrándose una alta falla inicial a tratamiento del 40% siendo en su mayoría de causa hematológica en comparación del 3-5% de lo reportado previamente.²⁵ La alta incidencia de resistencia a tratamiento se puede deber principalmente a mal apego a tratamiento, así como la menor

tasa de respuesta citogenética y molecular a imatinib que existe en la población mexicana.³⁵

Es curioso que si uno busca dentro de la literatura sobre la evolución de los pacientes que hacen falla a imatinib sólo se asume que tienen una mayor probabilidad de acelerar a fase blástica trasladado de lo observado en pacientes tratados con interferón -alfa e hidroxycarbamida; se asume que esto es en gran medida porque son estudios derivados de países donde hay acceso temprano a otras terapias en cuanto se documenta falla de cualquier tipo.

Al momento de trasladar esto a nuestra población de estudio, encontramos que no hay diferencia en términos de sobrevida global el hecho de tener acceso o no a un ITK de segunda generación una vez demostrada la resistencia y/o falla a imatinib, no obstante, sí se observa una ligera pero significativa diferencia en cuanto a la sobrevida libre de progresión (sobre todo incidencia de crisis blásticas) entre estos dos grupos (86.4% vs 60.9%).

De manera interesante, cabe resaltar que no se encontraron diferencias tanto en la sobrevida global como la sobrevida libre de progresión entre los pacientes que tuvieron acceso temprano y los que tuvieron acceso tardío a un ITK de segunda generación inclusive si el tiempo pasado fuera mayor a un año.

CAPITULO VII

Conclusiones

El acceso a ITK de segunda o tercera generación es complicado incluso en pacientes que cuentan con derechohabencia ya que incluso estando afiliado a una institución hay inconsistencias o retrasos en entrega de medicamento así como múltiples filtros para poder acceder a estas terapias.

El tiempo de acceso a un tratamiento de segunda línea puede ser largo aún con indicación del mismo, lo que puede derivar en menor posibilidad de la respuesta esperada.

Presentar falla al tratamiento de primera línea es una condición que afecta la sobrevida en los pacientes según los estudios de Hochhaus Andreas et al., sin embargo el acceso temprano o tardío, o el no acceso a otro ITK, ante la falla al tratamiento inicial no afectó la sobrevida global del universo de pacientes estudiados por lo cual pareciera que el objetivo principal en cuanto al tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica de novo es lograr y mantener respuesta óptima desde la primera opción de tratamiento.³⁶

CAPITULO VIII

Bibliografía

- 1.- Faderl, S., Talpaz, M., Estrov, Z., O'brien, S., Kurzrock, R., & Kantarjian, H. M. (1999). The biology of chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 341(3), 164-172.
- 2.- Deininger, M., Buchdunger, E., & Druker, B. J. (2005). The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood*, 105(7), 2640-2653.
- 3.- Aguayo, A., Garcia-Alvarez, E., Cazares-Ordóñez, Y., Crespo-Solis, E., Martínez-Baños, D., Guadarrama-Beltrán, E., ... & López-Karpovitch, X. (2008). Chronic myeloid leukemia: a clinicoepidemiologic and therapeutic description of a single institution in Mexico City. *Clinical Leukemia*, 2(4), 261-266
- 4.- Cortes, J. (2004). Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematology/oncology clinics of North America*, 18(3), 569-84.
- 5.- Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., ... & Vardiman, J. W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127(20), 2391-2405
- 6.- Hehlmann, R., Heimpel, H., Hasford, J. T., Kolb, H. J., Pralle, H., Hossfeld, D. K., ... & Heinze, B. (1994). Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood*, 84(12), 4064-4077.

- 7.- Anafi, M., Gazit, A., Gilon, C., Ben-Neriah, Y., & Levitzki, A. (1992). Selective interactions of transforming and normal abl proteins with ATP, tyrosine-copolymer substrates, and tyrphostins. *Journal of Biological Chemistry*, 267(7), 4518-4523.
- 8.- Kaur, G., Gazit, A., Levitzki, A., Stowe, E., Cooney, D. A., & Sausville, E. A. (1994). Tyrphostin induced growth inhibition: correlation with effect on p210bcr-abl autokinase activity in K562 chronic myelogenous leukemia. *Anti-cancer drugs*, 5(2), 213-222.
- 9.- Uehara, Y., Murakami, Y., Mizuno, S., & Kawalt, S. (1988). Inhibition of transforming activity of tyrosine kinase oncogenes by herbimycin A. *Virology*, 164(1), 294-298.
- 10.- Okabe, M., Uehara, Y., Miyagishima, T., Itaya, T., Tanaka, M., Kuni-Eda, Y., ... & Miyazaki, T. (1992). Effect of herbimycin A, an antagonist of tyrosine kinase, on bcr/abl oncoprotein-associated cell proliferations: abrogative effect on the transformation of murine hematopoietic cells by transfection of a retroviral vector expressing oncoprotein P210bcr/abl and preferential inhibition on Ph1-positive leukemia cell growth. *Blood*, 80(5), 1330-1338.
- 11.- Zimmermann, J., Buchdunger, E., Mett, H., Meyer, T., Lydon, N. B., & Traxler, P. (1996). Phenylamino-pyrimidine (PAP)—derivatives: a new class of potent and highly selective PDGF-receptor autophosphorylation inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 6(11), 1221-1226.
- 12.- Zimmermann, J., Buchdunger, E., Mett, H., Meyer, T., & Lydon, N. B. (1997). Potent and selective inhibitors of the Abl-kinase: phenylamino-

- pyrimidine (PAP) derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 7(2), 187-192.
- 13.- Druker, B. J., Talpaz, M., Resta, D. J., Peng, B., Buchdunger, E., Ford, J. M., ... & Sawyers, C. L. (2001). Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 344(14), 1031-1037.
 - 14.- Sawyers, C. L., Hochhaus, A., Feldman, E., Goldman, J. M., Miller, C. B., Ottmann, O. G., ... & Fischer, T. (2002). Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study: Presented in part at the 43rd Annual Meeting of The American Society of Hematology, Orlando, FL, December 11, 2001. *Blood*, 99(10), 3530-3539.
 - 15.- Ottmann, O. G., Druker, B. J., Sawyers, C. L., Goldman, J. M., Reiffers, J., Silver, R. T., ... & Baccarani, M. (2002). A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. *Blood*, 100(6), 1965-1971.
 - 16.- Kantarjian, H., Sawyers, C., Hochhaus, A., Guilhot, F., Schiffer, C., Gambacorti-Passerini, C., ... & Talpaz, M. (2002). Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *New England Journal of Medicine*, 346(9), 645-652.
 - 17.- O'brien, S. G., Guilhot, F., Larson, R. A., Gathmann, I., Baccarani, M., Cervantes, F., ... & Lechner, K. (2003). Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 348(11), 994-1004.

- 18.- Kantarjian, H. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML Experts [published online April 23, 2013]. *Blood*.
- 19.- Cortes, J., De Souza, C., Ayala - Sanchez, M., Bendit, I., Best - Aguilera, C., Enrico, A., ... & Meillon, L. (2010). Current patient management of chronic myeloid leukemia in Latin America: a study by the Latin American Leukemia Net (LALNET). *Cancer*, 116(21), 4991-5000.
- 20.- Gómez-Almaguer, D., Cantú-Rodríguez, O. G., Gutiérrez-Aguirre, C. H., & Ruiz-Argüelles, G. J. (2016). The treatment of CML at an environment with limited resources. *Hematology*, 21(10), 576-582.
- 21.- Tekinturhan, E., Audureau, E., Tavalacci, M. P., Garcia-Gonzalez, P., Ladner, J., & Saba, J. (2013). Improving access to care in low and middle-income countries: institutional factors related to enrollment and patient outcome in a cancer drug access program. *BMC health services research*, 13(1), 304.
- 22.- Cantú-Rodríguez, O. G., Sánchez-Cárdenas, M., Gutiérrez-Aguirre, C. H., Jaime-Pérez, J. C., Mancias-Guerra, C., González-Llano, O., & Gómez-Almaguer, D. (2015). Cultural factors related to adherence to imatinib in CML: A Mexican perspective. *Hematology*, 20(2), 72-76
- 23.- Rego, M. N. F., Metze, K., & Lorand-Metze, I. (2015). Low educational level but not low income impairs the achievement of cytogenetic remission in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib in Brazil. *Clinics*, 70(5), 322-325.1

- 24.- Ibrahim, A. R., Eliasson, L., Apperley, J. F., Milojkovic, D., Bua, M., Szydlo, R., ... & Khorashad, J. S. (2011). Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for CML patients on long term therapy. *Blood*, blood-2010.
- 25.- Bhamidipati, P. K., Kantarjian, H., Cortes, J., Cornelison, A. M., & Jabbour, E. (2013). Management of imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia. *Therapeutic advances in hematology*, 4(2), 103-117.
- 26.- Kantarjian, H. M., Talpaz, M., O'Brien, S., Giles, F., Garcia-Manero, G., Faderl, S., ... & Cortes, J. (2003). Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood*, 101(2), 473-475.
- 27.- Marin, D., Goldman, J. M., Olavarria, E., & Apperley, J. F. (2003). Transient benefit only from increasing the imatinib dose in CML patients who do not achieve complete cytogenetic remissions on conventional doses. *Blood*, 102(7), 2702-2703.
- 28.- Shah, N. P., Tran, C., Lee, F. Y., Chen, P., Norris, D., & Sawyers, C. L. (2004). Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science*, 305(5682), 399-401.
- 29.- Tokarski, J. S., Newitt, J., Lee, F. Y., Lombardo, L., Borzilleri, R., Kish, K., ... & Chang, C. Y. J. (2004). The crystal structure of ABL kinase with BMS-354825, a dual SRC/ABL kinase inhibitor.
- 30.- Talpaz, M., Shah, N. P., Kantarjian, H., Donato, N., Nicoll, J., Paquette, R., ... & Blackwood-Chirchir, M. A. (2006). Dasatinib in imatinib-resistant

Philadelphia chromosome–positive leukemias. *New England Journal of Medicine*, 354(24), 2531-2541.

- 31.- Larson, R. A., Hochhaus, A., Hughes, T. P., Clark, R. E., Etienne, G., Kim, D. W., ... & Blakesley, R. E. (2012). Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia*, 26(10), 2197.
- 32.- Larson, R. A., Kim, D. W., Issaragrisil, S., le Coutre, P., Llacer, P. E. D., Etienne, G., ... & Saglio, G. (2014). Efficacy and safety of nilotinib (NIL) vs imatinib (IM) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): long-term follow-up (f/u) of ENESTnd.
- 33.- Cortes, J., De Souza, C., Ayala-Sanchez, M., Bendit, I., Best-Aguilera, C., Enrico, A., ... & Meillon, L. (2010). Current patient management of chronic myeloid leukemia in Latin America: a study by the Latin American Leukemia Net (LALNET). *Cancer*, 116(21), 4991-5000.
- 34.- Gomez-de-León, A., Gómez-Almaguer, D., Ruiz-Delgado, G. J., & Ruiz-Arguelles, G. J. (2017). Insights into the management of chronic myeloid leukemia in resource-poor settings: a Mexican perspective. *Expert review of hematology*, 10(9), 809-819
- 35.- Gutierrez-Aguirre, C. H., Garcia-Rodriguez, F., Ortiz-Galvez, V. M., Cantu-Rodriguez, O. G., Salazar-Riojas, R., Martinez-Gonzalez, O. L., ... & Alatorre-Ricardo, J. (2013). Lower than expected cytogenetic and

molecular response to imatinib in Mexican patients with chronic myelogenous leukemia. Hematology, 18(4), 224-229.

- 36.- Branford, S., Hughes, T. P., Baccarani, M., Deininger, M. W., Cervantes, F. Fujihara, S., ... & Druker, B. J. (2017). new england journal.